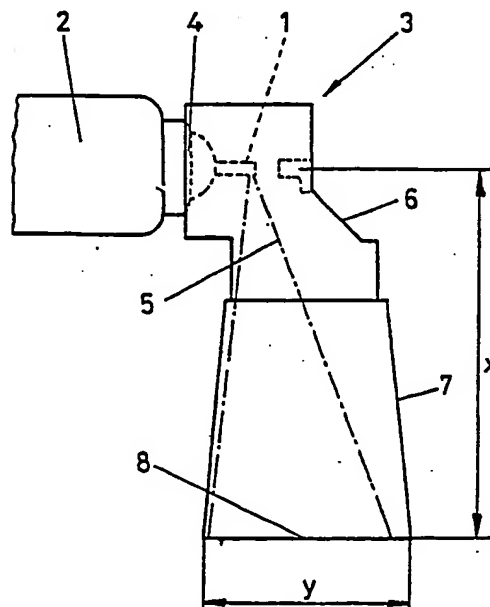



 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁴ : A61L 25/00, 15/03	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 88/ 09185 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Dezember 1988 (01.12.88)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT88/00038 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. Mai 1988 (27.05.88) (31) Prioritätsaktenzeichen: A 1372/87 (32) Prioritätsdatum: 27. Mai 1987 (27.05.87) (33) Prioritätsland: AT (71)(72) Anmelder und Erfinder: BURGHART, Kurt [AT/DE]; Sägeberg 8, D-2217 Rosdorf (DE). BURGHART, Walter [AT/AT]; Salmgasse 4, A-1030 Wien (AT). (74) Anwälte: KRETSCHMER, Adolf usw.; Schottengasse 3a, A-1014 Wien (AT). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent),	US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTICALLY EFFECTIVE PHARMACEUTICAL DRESSING AND DEVICE FOR APPLYING IT (54) Bezeichnung: TRANSDERMAL THERAPEUTISCH WIRKENDE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG SO- WIE VORRICHTUNG ZUM AUFBRINGEN DER ZUBEREITUNG (57) Abstract <p>A transdermal therapeutically effective pharmaceutical dressing is composed of a film-forming polymer which contains the active ingredient, a liquid polymer matrix which forms a flexible film on hardening, the active ingredient, a solvent which controls the release of the active ingredient and in which the active ingredient is at least partially soluble, a solvent for the matrix which evaporates on the skin, and a propellant. The dressing is contained in a device for metered spraying on to a predetermined surface.</p> <p>(57) Zusammenfassung Transdermal therapeutisch wirkende pharmazeutische Zubereitung mit einem den Wirkstoff enthaltenden filmbildenden Polymer. Die transdermal therapeutisch wirkende Zubereitung umfaßt außerdem eine polymere flüssige, zu einem flexiblen Film aushärtende Matrix, den Wirkstoff, ein die Freigabe des Wirkstoffes steuerndes Lösungsmittel, in welchem der Wirkstoff zumindest teilweise löslich ist, ein auf der Haut verdampfendes Lösungsmittel für die Matrix und ein Treibmittel. Diese transdermal therapeutisch wirkende pharmazeutische Zubereitung liegt in einer Vorrichtung zum dosierten Versprühen auf eine vorgegebene Fläche vor.</p>		



BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabun	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	HU	Ungarn	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	IT	Italien	RO	Rumänien
BJ	Benin	JP	Japan	SD	Sudan
BR	Brasilien	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CG	Kongo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
FI	Finnland	ML	Mali		

- 1 -

Transdermal therapeutisch wirkende pharmazeutische
Zubereitung sowie Vorrichtung zum Aufbringen der Zubereitung

Die Erfindung bezieht sich auf eine transdermal therapeutisch
5 wirkende pharmazeutische Zubereitung mit einem den Wirkstoff
enthaltenden filmbildenden Polymer, eine Vorrichtung zum
Aufbringen der transdermal therapeutisch wirkenden Zube-
reitung, sowie eine Trägermatrix für eine transdermal thera-
peutische Zubereitung und die Verwendung dieser Trägermatrix.
10

Derartige Zubereitungen werden häufig auch als transdermal
therapeutisches System für Arzneimittelwirkstoffe bezeichnet.
Derartige Systeme dienen der kontinuierlichen, dosierten Ein-
bringung von Arzneimittelwirkstoffen, wie z.B. von Nitro-
15 glycerin, in den Blutkreislauf. Es sind verschiedene Typen
derartiger Systeme bekannt. Sie besitzen im allgemeinen als
Kernstück ein den Wirkstoff enthaltendes mikroporöses Kunst-
stoffreservoir. Dieses kann auf der der Haut zugewandten
Seite mit einer mikroporösen Membran abgedeckt sein, deren
20 Durchlässigkeit für den Wirkstoff geringer ist als diejenige
des Reservoirs und die demgemäß als Steuermembran zur Wirk-
stoffdosierung dient. Bei einem weiteren bekannten Systemtyp
befindet sich der Wirkstoff in porösen Mikrokapseln, die in
ein druckempfindliches Klebmittel eingebracht sind und in
25 unmittelbaren Kontakt mit der Haut gebracht werden. Ferner
sind Systeme zur transdermalen Applikation von Arzneimittel-
wirkstoffen bekannt, bei denen der Wirkstoff aus der Kunst-
stoffmatrix durch eine Übertragungsschicht, in der der
30 Wirkstoff eine bestimmte Sättigungslöslichkeit besitzt, auf
die Haut aufgebracht wird. In diesem Fall wird die Wirkstoff-
dosierung durch die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffes in
der Übertragungsschicht reguliert.

35 Es sind weiters bereits versprühbare, filmbildende Polymere
als Wund-Spray oder zur Behandlung von örtlichen Krankheiten
bekannt. In derartigen filmbildenden Zusammensetzungen können

- 2 -

antimikrobielle oder lokal wirkende Wirkstoffe enthalten sein. Diese Systeme werden jedoch nicht genau dosiert auf ein zur Resorption bestimmtes, definiertes Hautareal aufgesprüht und zielen auch nicht auf eine gesteuerte Wirkstofffreigabe aus dem System durch die Haut ab. Der Wirkstoff kann daher systemisch nicht in gesteuerter, über einen längeren Zeitraum einen konstanten Plasmaspiegel liefernder Form zur Wirkung kommen.

Die Erfindung zielt nun darauf ab, eine transdermal therapeutisch wirkende pharmazeutische Zubereitung der eingangs genannten Art zu schaffen, mit welcher die Möglichkeit geschaffen wird einen vorbestimmten Plasmaspiegel für lange Zeiträume, insbesondere über einen Zeitraum von wenigstens 12 Std. zu erzielen und über diesen Zeitraum konstant zu halten. Weiters zielt die Erfindung darauf ab diesen Effekt ohne die Verwendung von üblichen Abdeckungen und anderen aufwendiger zu handhabenden Hilfsmitteln sicherzustellen. Insbesondere soll durch die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung die Applikation und damit die korrekte Anwendung erleichtert werden. Zur Lösung dieser Aufgabe besteht die erfindungsgemäße transdermal therapeutisch wirkende pharmazeutische Zubereitung im wesentlichen darin, daß die transdermal therapeutisch wirkende Zubereitung

- a) eine polymere flüssige zu einem flexiblen Film aushärtende Matrix
- b) den Wirkstoff
- c) ein die Freigabe des Wirkstoffes steuerndes Lösungsmittel, in welchem der Wirkstoff zumindest teilweise löslich ist und
- d) ein auf der Haut verdampfendes Lösungsmittel für die Matrix

enthält und gemeinsam mit einem Treibmittel in einer Vorrichtung zum dosierten Versprühen auf eine vorgegebene Fläche der Zusammensetzung vorliegt. Dadurch, daß in der Zubereitung ein die Freigabe des Wirkstoffes steuerndes Lösungsmittel, in

- 3 -

welchem der Wirkstoff zumindest teilweise löslich ist, in der polymeren flüssigen zu einem flexiblen Film aushärtenden Matrix enthalten ist, kann auf die Verwendung von zusätzlichen Membranen und auf die Verwendung von Abdeckungen verzichtet werden. Durch das auf der Haut verdampfende Lösungsmittel für die Matrix wird die Aushärtung zu einem flexiblen Film beschleunigt. Dadurch, daß die Zubereitung so formuliert ist, daß sie gemeinsam mit einem Treibmittel in einer Vorrichtung zum dosierten Versprühen vorliegen kann, wird die Handhabung und Applikation wesentlich vereinfacht und es wird mit der Vorrichtung zum dosierten Versprühen auch eine vorgegebene Fläche sicher eingehalten. Es wird gleichzeitig sichergestellt, daß durch die transdermale Steuerung im System überhöhte Wirkstoffkonzentrationen vermieden werden, da je nach vorgewählter Fläche und Dosierung die jeweilig maximal zulässigen Konzentrationen des Wirkstoffes im Blut sicher beherrscht werden und über einen langen Zeitraum konstant gehalten werden.

Eine besonders vorteilhafte polymere flüssige Matrix besteht aus einem Vinylpyrrolidon-Vinylacetat Copolymeren und Polymethacrylsäurebutylester. Eine derartige Matrix zeichnet sich dadurch aus, daß sie mit Wasser abwaschbar ist und nach dem Aushärten eine hinreichende Abriebfestigkeit und mechanische Stabilität des flexiblen Filmes gewährleistet. Mit Vorteil liegen hierbei das Vinylpyrrolidon-Vinylacetat Copolymer und Polymethacrylsäurebutylester in einem Mischungsverhältnis von 3:1 bis 1:3, insbesondere in einem Mischungsverhältnis von 1,3:1 bis 1,:1,3 vor, wobei bei steigenden Polymethacrylsäurebutylesteranteilen die auf der Haut gebildeten Filme durch Abziehen leicht entfernt werden können.

Der Zusatz von Polymethacrylsäurebutylester zu Vinylpyrrolidon-Vinylacetat Copolymer in den oben angegebenen Mengenverhältnissen dient hierbei in erster Linie der Erzielung einer hinreichenden Abriebfestigkeit. Es sind prinzipiell

- 4 -

auch andere Polymere, wie beispielsweise Schellack, Eudragite oder HPMCP geeignet, jedoch ist mit Rücksicht auf den Treibgaszusatz darauf zu achten, daß die Polymerzusätze nicht aus der Lösung ausfallen sollen. Eine weitere Beschränkung für
5 den Einsatz derartiger polymerer Zusätze ist dadurch gegeben, daß die Düse des Sprühkopfes nicht verkleben soll. Insbesondere der Einsatz von Ethylzellulose hat sich aus diesem Grunde nicht als Vorteilhaft erwiesen, da Ethylzellulose dazu neigt, die Düse des Sprühkopfes zu verkleben.

10

Als Wirkstoffe kommen eine Reihe von Wirkstoffen in Betracht, für welche eine kontinuierliche Abgabe wünschenswert erscheint. Im besonderen sind Wirkstoffe, die durch die Haut permeieren, bei niedrigen Plasmaspiegeln starke physio-
15 logische Wirkung zeigen und niedrige biologische Halbwertszeiten besitzen wie insbesondere Nitroglycerin, besonders vorteilhaft im Rahmen der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung einsetzbar. Darüberhinaus können jedoch Wirkstoffe gegen Reisekrankheit, wie Tropasäureester bzw. Scopolamin,
20 Betablocker wie Propanolol, Migränemittel wie Methysergid, Antihypertonika, wie Clonidin und Reserpin, Hormone, wie Östradiol, Analgetika, wie Fentanyl, Aspirin, Ibuprofen, Piroxicam und Phenylbutazon, Lokalanästhetika, wie Procain und Lidocain, Calciumantagonisten und Herzkreislauf-
25 mittel, wie Nifedipin, Nicardipin und Molsidomin, Sedativa, wie Phenobarbital und Cyclobarbitol oder aber auch Nicotin, Antitumoragentien, wie Krestin und Ancitabin, Enzyme, wie Lysozym als Wirkstoffe eingesetzt werden. Im Falle der
30 Verwendung von Nitroglycerin als Wirkstoff wird mit Vorteil so vorgegangen, daß Nitroglycerin als 10%ige, insbesondere alkoholische Lösung oder in Fettsäuredi- und/oder -triglyceriden gelöst in der Zusammensetzung vorliegt.

35 Um nun eine gesteuerte und dosierte Wirkstoffabgabe nach Aufbringung des gewünschten Reservoirs sicherzustellen, ist das die Freigabe des Wirkstoffes steuernde Lösungsmittel bzw.

- 5 -

Lösungsmittelgemisch vorgesehen. Als derartiges die Freigabe des Wirkstoffes steuerndes Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch, in welchem der Wirkstoff teilweise löslich ist, kommen in erster Linie Sorbitanmacrogollaurat und/oder
5 Paraffin und/oder mittelkettige Fettsäuredi- und/oder -triglyceride und/oder Propylencarbonat in Betracht. Besonders günstige Werte für die gewünschten Plasmaspiegel können insbesondere dadurch erreicht werden, daß der Wirkstoff und das die Freigabe des Wirkstoffes steuernde Lösungsmittel bzw.
10 Lösungsmittelgemisch im Verhältnis von 2:1 bis 1:2 und insbesondere im Verhältnis von 1:1 bis 1:1,5 vorliegen.

Um sicherzustellen, daß der Film nach dem Aufsprühen auf der Haut rasch trocknet, werden Lösungsmittel mit niedrigem
15 Siedepunkt bevorzugt. Derartige Lösungsmittel können aus der Gruppe Dichlormethan und/oder Ethanol und/oder Ethylacetat und/oder Isopropanol ausgewählt sein, wobei insbesondere die Verwendung von Ethylacetat gleichzeitig das Sprühverhalten verbessert, da ein Spritzen vermieden wird. Mit Ethylacetat
20 lassen sich besonders homogene Filme auf der Haut ausbilden.

Als Treibmittel kann in den erfindungsgemäßen Präparaten jede flüchtige organische Verbindung mit einer Siedetemperatur bei atmosphärischem Druck unterhalb 7°C, die gegenüber den
25 möglicherweise im Präparat anwesenden Zusätzen inert ist, verwendet werden. Beispielsweise können Kohlenwasserstoffe, Propan, Butan, Isobutan, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Fluorchlorkohlenwasserstoffe, wie Dichlor-difluormethan,
30 sowie Dimethylether, sowie deren Gemische verwendet werden.

Mit Rücksicht auf die oben angeführten Beschränkungen im Einsatz der Bestandteile der polymeren Matrix bei gleichzeitigem Vorliegen eines Treibmittels wird mit Vorteil das
35 Verhältnis von polymerer Matrix zu Lösungs- und Treibmittel im Bereich von 1:10 bis 1:15 und insbesondere im Bereich von 1:11 bis 1:13 eingestellt. Durch Einhalten eines derartigen

- 6 -

Mengenverhältnisses wird sichergestellt, daß die Sprühdose nicht durch rasch aushärtende Polymerpartikel verstopft bzw. teilweise verlegt wird. Dies ist vor allem deshalb wichtig, da bereits mit einer nur zu einem Teil verlegten Sprühdose
5 kein homogener, die gesamte zu besprühende Fläche bedeckender Film ausgebildet werden kann.

Insbesondere die Verwendung von Sorbitanmacrogollaurat als die Freigabe des Wirkstoffes steuerndes Lösungsmittel hat
10 hierbei die vorteilhafte Nebenwirkung, daß durch Wahl der entsprechenden Menge dieses Lösungsmittels der Fluß in weiten Grenzen einstellbar ist.

Um ein gutes Aushärten der Zubereitung sicherzustellen, sind
15 mit Vorteil in der pharmazeutischen Zubereitung maximal 35% des die Freigabe des Wirkstoffes steuernden Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches in bezug auf die polymere flüssige zu einem flexiblen Film aushärtende Matrix enthalten. Durch Einhalten derartiger Mengen an dem die Freigabe
20 des Wirkstoffes steuernden Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches in bezug auf die polymeren Bestandteile wird sichergestellt, daß die pharmazeutische Zubereitung zu einem nicht klebrigen, abriebfesten Film aushärtet.

25 Die erfindungsgemäße transdermal therapeutische Zubereitung ist vorzugsweise dadurch gekennzeichnet, daß in der Zubereitung 2 bis 10% der zu einem flexiblen Film aushärtenden polymeren Bestandteile, 15 bis 50% der Lösungsmittel mit
30 niedrigem Siedepunkt, 0,5 bis 5% des die Freigabe des Wirkstoffes steuernden Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches und 50 bis 80% des Treibmittels sowie der Wirkstoff enthalten sind.

35 Die erfindungsgemäße Vorrichtung zum Aufbringen der erfindungsgemäßen transdermal therapeutisch wirkenden Zubereitung auf eine vorgegebene Fläche mit einer Sprühdose ist

- 7 -

im wesentlichen dadurch gekennzeichnet, daß die Sprühdose ein Dosierventil aufweist, und daß an der Sprühdose oder an dem die Austrittsdüse tragenden Sprühkopf ein Abstandhalter festgelegt ist, dessen Innenkontur außerhalb des Sprühkegels angeordnet ist und zusätzlich zu der Durchtrittsfläche für den Sprühstrahl wenigstens eine Druckausgleichsöffnung aufweist. Durch die Abstandhalter kann aufgrund der vorgegebenen Sprühgeometrie der Düse des Sprühkopfes ein bestimmter Auftreffleck eingestellt werden und durch die Anwendung eines Dosierventiles kann gleichzeitig die in der Flächeneinheit enthaltene Wirkstoffmenge genau bestimmt werden. Um Dosierungsungenauigkeiten zu vermeiden, muß sichergestellt sein, daß das die Sprühdüse verlassende Aerosol vollständig auf die Auftrefffläche auf der Haut gelangt und es muß daher die Innenkontur des Abstandhalters außerhalb des Sprühkegels angeordnet sein, um hier Verluste zu vermeiden. Da der Sprühstrahl mit relativ hohem Druck austritt, ist zur Ausbildung eines gleichmäßigen Filmes die Anordnung von Druckausgleichsöffnungen notwendiges Erfordernis.

In besonders einfacher Weise kann die Ausbildung hiebei so getroffen sein, daß der Abstandhalter von einem kegelstumpfförmigen Bauteil gebildet ist, dessen Mantel die Druckausgleichsöffnungen aufweist. Im Fall der Verwendung von stabförmigen Abstandhaltern verbleibt zwischen den Stäben ein hinreichender Freiraum, welcher die Druckausgleichsöffnungen bildet. Eine besonders vorteilhafte Konstruktion der erfindungsgemäßen Vorrichtung ist daher dadurch gekennzeichnet, daß der Abstandhalter aus einem die Sprühfläche umgreifenden Ring, sowie drei oder mehr den Sprühabstand definierenden Stäben, die sowohl an der Sprühdose bzw. dem Sprühkopf als auch an dem Ring befestigt sind, besteht.

Eine leichtere Handhabung der erfindungsgemäßen Einrichtung läßt sich dadurch erzielen, daß der Abstandhalter in Achsrichtung des Sprühstrahles teleskopisch ineinanderschiebbare

- 8 -

Abschnitte aufweist. Durch eine derartige Ausbildung mit teleskopisch ineinanderschließbaren Abschnitten, können mit einer Vorrichtung zum Aufbringen der pharmazeutischen Zubereitung unterschiedliche Flächen besprüht werden und damit in
5 Folge eine unterschiedliche therapeutische Wirkung erzielt werden.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung kann in besonders einfacher Weise hergestellt werden, da hierfür nur
10 die Bestandteile in den entsprechenden Mengenverhältnissen vermischt werden müssen und das transdermal therapeutische System erst nach der gezielten Applikation auf der Haut, durch Verdampfen der leicht flüchtigen Lösungsmittel und Ausbildung des Filmes entsteht. Dieses Herstellungsverfahren
15 zeichnet sich gegenüber bekannten Herstellungsverfahren für transdermal therapeutische Systeme dadurch aus, daß keine aufwendige technische Vorfertigung des Systems erforderlich ist.

20 Insgesamt ergibt sich durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form eines Sprays bzw. Aerosols eine besonders einfache Herstellung und eine gegenüber bekannten transdermal therapeutischen Systemen bessere Verträglichkeit, da der Film, welcher auf der Haut verbleibt und keine be-
25 sondere Abdeckung benötigt, extrem dünn gehalten werden kann und dadurch die Atmung der Haut und insbesondere den Gas- und Wasseraustausch mit der Umgebung kaum beeinträchtigt. Aufgrund des dünnen Filmes ist auch ein geringerer Wärmestau
30 gegenüber bekannten Systemen vorhanden, und auch der subjektive Komfort im Vergleich zu dicken und schweren Pflastern wesentlich größer. Der polymere flexible Film kann darüberhinaus durchsichtig ausgebildet sein, so daß er auch nicht ohne weiteres zu erkennen ist. Die rasch abdampfenden
35 Lösungsmittel für den polymeren Film wirken vor ihrem Verdampfen als Penetrationsverstärker, so daß eine schnellere

- 9 -

Wirkstoffsanflutung nach der Applikation beobachtet werden kann.

Mit Rücksicht auf die einfache Applikation ist auch eine
5 individuellere Dosierung ohne weiteres möglich, da zur
Änderung der Dosierung lediglich die Anzahl der Sprühstöße
vor dem jeweilig gewünschten Zeiträumen geändert werden
müßten. Die Verwendung der erfindungsgemäßen polymeren Matrix
erlaubt auch die leichte rückstandlose Entfernung des Filmes,
10 beispielsweise unter Anwendung von lauwarmen Wasser oder
durch Abziehen des Films.

Die Trägermatrix für eine transdermal therapeutische Zube-
reitung ist im wesentlichen dadurch gekennzeichnet, daß sie
15 polymere, zu einem flexiblen Film aushärtende Bestandteile
wie Vinylpyrrolidon/Vinylacetat Copolymere und Poly-
methacrylsäurebutylester, ein die Freigabe des in der Zube-
reitung enthaltenen Wirkstoffes steuerndes Lösungsmittel bzw.
Lösungsmittelgemisch, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe
20 Sorbitanmacrogollaurat und/oder Paraffin und/oder mittel-
kettige Fettsäuredi- und/oder -triglyceride und/oder Pro-
pylencarbonat, und auf der Haut schnell verdampfende die
Filmbildung fördernde Lösungsmittel, insbesondere ausgewählt
25 aus der Gruppe Ethanol und/oder Dichlormethan und/oder
Ethylacetat und/oder Isopropanol, enthält und daß darin 2 bis
10% der zu einem flexiblen Film aushärtenden polymeren
Bestandteile, 15 bis 50% der Lösungsmittel mit niedrigem
Siedepunkt, 0,5 bis 5% des die Freigabe des Wirkstoffes
30 steuernden Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches und 50
bis 80% des Treibmittels enthalten sind. Eine derartige
Trägermatrix ist in besonders bevorzugter Weise zur Verwen-
dung für die Herstellung eines transdermal therapeutischen
Pharmazeutikums geeignet. Die erfindungsgemäße Trägermatrix
35 ergibt nach der Applikation auf die Haut einen besonders
rasch aushärtenden homogenen Film, der durch Reiben nicht von
der Haut entfernt werden kann. Der aus der Trägermatrix

- 10 -

gebildete flexible Film läßt sich jedoch unter Anwendung von lauwarmen Wasser leicht abwaschen oder direkt abziehen.

Die Erfindung wird nachfolgend an Hand von Ausführungs-
5 beispielen näher erläutert.

Beispiel 1:

In einer Braunglasflasche, die mit einem 300 mg Dosierventil versehen war, wurde ein Aerosol folgender Zusammensetzung
10 hergestellt:

10%	ethanolische	Nitroglycerinlösung
40,0 mg		
Polymethacrylsäurebutylester		(MG:100 000)
15 11,0 mg		
Vinylpyrrolidon/Vinylacetat	Copolymer	(MG:50 000)
10,0 mg		
Ethanol		
5,0 mg		
20 Methylenchlorid		
38,0 mg		
Sorbitanmacrogollaurat		
5,0 mg		
25 Treibgas		<u>191,0 mg</u>
		300,0 mg

Ein Aerosol dieser Zusammensetzung ließ sich gut versprühen und bildete auf der Haut einen gleichmäßigen Film. Ein
30 derartiger Film konnte durch Reiben nicht entfernt werden, ließ sich aber mit warmen Wasser (ca. 35°C) leicht entfernen.

Beispiel 2:

In einer Braunglasflasche, die mit einem 300 mg Dosierventil versehen war, wurde ein Aerosol folgender Zusammensetzung
35 hergestellt:

- 11 -

10% ethanolische Nitroglycerinlösung	40,0 mg
Polymethacrylsäurebutylester (MG:100 000)	11,0 mg
Vinylpyrrolidon/Vinylacetat Copolymer (MG:50 000)	10,0 mg
Ethanol	5,0 mg
5 Methylenchlorid	38,0 mg
mittelkettige Fettsäuredi- und/oder -triglyceride	5,0 mg
Treibgas	<u>191,0 mg</u>
	300,0 mg

10

Ein Aerosol dieser Zusammensetzung ließ sich gut versprühen und bildete auf der Haut einen gleichmäßigen Film. Ein derartiger Film konnte durch Reiben nicht entfernt werden, ließ sich aber mit warmen Wasser (ca. 35°C) leicht entfernen.

15

Beispiel 3:

In einer Braunglasflasche, die mit einem 300 mg Dosierventil versehen war, wurde ein Aerosol folgender Zusammensetzung hergestellt:

20

10% ethanolische Nitroglycerin	40,0 mg
Polymethacrylsäurebutylester (MG:100 000)	11,0 mg
Vinylpyrrolidon/Vinylacetat Copolymer (MG:50 000)	10,0 mg
Ethanol	5,0 mg
25 Methylenchlorid	38,0 mg
Treibgas	<u>191,0 mg</u>
	300,0 mg

30 Ein Aerosol dieser Zusammensetzung ließ sich gut versprühen und bildete auf der Haut einen gleichmäßigen Film. Ein derartiger Film konnte durch Reiben nicht entfernt werden, ließ sich aber mit warmen Wasser (ca. 35°C) leicht entfernen.

35

- 12 -

Beispiel 4:

In einer Braunglasflasche, die mit einem 300 mg Dosierventil versehen war, wurde ein Aerosol folgender Zusammensetzung hergestellt:

5	10% ethanolische Nitroglycerinlösung	40,0 mg
	Polymethacrylsäurebutylester (MG:100 000)	11,0 mg
	Vinylpyrrolidon/Vinylacetat Copolymer (MG:50 000)	10,0 mg
	Ethanol	5,0 mg
10	Methylenchlorid	38,0 mg
	Paraffin	5,0 mg
	Treibgas	<u>191,0 mg</u>
		300,0 mg

15 Ein Aerosol dieser Zusammensetzung ließ sich gut versprühen und bildete auf der Haut einen gleichmäßigen Film. Ein derartiger Film konnte durch Reiben nicht entfernt werden, ließ sich aber mit warmen Wasser (ca. 35°C) leicht entfernen.

20 Beispiel 5:

In einer Braunglasflasche, die mit einem 300 mg Dosierventil versehen war, wurde ein Aerosol folgender Zusammensetzung hergestellt:

25	10% ethanolische Nitroglycerinlösung	40,0 mg
	Polymethacrylsäurebutylester (MG:100 000)	11,0 mg
	Vinylpyrrolidon/Vinylacetat Copolymer (MG:50 000)	10,0 mg
	Ethanol	5,0 mg
30	Methylenchlorid	38,0 mg
	Ethylacetat	30,0 mg
	Sorbitanmacrogollaurat	5,0 mg
	Treibgas	<u>161,0 mg</u>
		300,0 mg

35 Ein Aerosol dieser Zusammensetzung ließ sich gut versprühen und bildete auf der Haut einen gleichmäßigen Film. Ein

- 13 -

derartiger Film konnte durch Reiben nicht entfernt werden, ließ sich aber mit warmen Wasser (ca. 35°C) leicht entfernen.

Beispiel 6:

5 In einer Braunglasflasche, die mit einem 300 mg Dosierventil versehen war, wurde ein Aerosol folgender Zusammensetzung hergestellt:

10% ethanolische Nitroglycerinlösung	80,0 mg
10 Polymethacrylsäurebutylester (MG:100 000)	11,0 mg
Vinylpyrrolidon/Vinylacetat Copolymer (MG:50 000)	10,0 mg
Ethanol	5,0 mg
Methylenchlorid	38,0 mg
Ethylacetat	30,0 mg
15 Sorbitanmacrogollaurat	5,0 mg
Treibgas	<u>121,0 mg</u>
	300,0 mg

Ein Aerosol dieser Zusammensetzung ließ sich gut versprühen
20 und bildete auf der Haut einen gleichmäßigen Film. Ein derartiger Film konnte durch Reiben nicht entfernt werden, ließ sich aber mit warmen Wasser (ca. 35°C) leicht entfernen.

Beispiel 7:

25 In einer Braunglasflasche, die mit einem 300 mg Dosierventil versehen war, wurde ein Aerosol folgender Zusammensetzung hergestellt:

30 10% ethanolische Nitroglycerinlösung	40,0 mg
Polymethacrylsäurebutylester (MG:100 000)	16,0 mg
Vinylpyrrolidon/Vinylacetat Copolymer (MG:50 000)	5,0 mg
Ethanol	5,0 mg
Methylenchlorid	38,0 mg
35 Ethylacetat	30,0 mg
Sorbitanmacrogollaurat	5,0 mg
Treibgas	<u>161,0 mg</u>
	300,0 mg

- 14 -

Ein Aerosol dieser Zusammensetzung ließ sich gut versprühen und bildete auf der Haut einen gleichmäßigen Film. Ein derartiger Film konnte durch Reiben nicht entfernt werden, ließ sich aber mit warmen Wasser (ca. 35°C) leicht entfernen, 5 oder direkt abziehen.

Mit der Rezeptur nach Beispiel 1 wurde ein Resorptionsversuch an Probanden durchgeführt und der Wirkstofffluß nach 3, 6, 9 und 12 Stunden bestimmt. Dafür wurde ein Sprühstoß von 10 150 mg, der 2 mg Wirkstoff enthielt, auf eine Aluminiumfolie gesprüht. Die besprühte Fläche betrug genau 5 cm². Nach dem Trocknen des Filmes wurde die Folie mit dem Film gewogen und anschließend die Hälfte der Folie auf die Haut gebracht. Aus der zweiten Folienhälfte wurde der Wirkstoffgehalt bestimmt. 15 Nach 3 Stunden wurde die erste Folienhälfte von der Haut abgelöst und die resorbierte Wirkstoffmenge bestimmt. Danach wurden analoge Versuche für die Zeiträume von 6, 9 und 12 Stunden durchgeführt. Aus der jeweiligen resorbierten Wirkstoffmenge läßt sich der Fluß an Nitroglycerin durch die Haut 20 bestimmen.

Der Resorptionsversuch zeigte folgendes Ergebnis:

25	<u>Zeit</u>	<u>Wirkstofffluß</u>
	3 Stunden	11,9 µg/cm ² /Std.
	6 Stunden	11,4 µg/cm ² /Std.
	9 Stunden	12,6 µg/cm ² /Std.
30	12 Stunden	7,5 µg/cm ² /Std.

Ein therapeutisch wirkender Wirkstofffluß sollte in der Größenordnung von 15 bis 25 µg/cm²/Std. liegen. Ein Wirkstofffluß in dieser Größenordnung stellt bei einer bedeckten 35 Fläche von 10 cm², eine ausreichende Plasmakonzentration des

- 15 -

Wirkstoffes sicher. Die in dem angeführten Resorptionsversuch gefundenen Werte lagen durchwegs unter den gewünschten Werten, zeichneten sich aber über einen Zeitraum von mindestens 9 Stunden durch große Konstanz aus. Da aber die
5 Wirkstoffzusammensetzung nur auf eine Fläche von 5 cm^2 aufgebracht wurde, läßt sich unschwer erkennen, daß bei Aufbringen von vier Sprühstößen à 5 cm^2 ein im therapeutisch wirksamen Bereich liegender Plasmaspiegel erzielt werden kann. Auch der deutlich niedrigere Wert für den Wirkstofffluß nach 12
10 Stunden läßt sich mit der geringen bei den Probandenversuchen auf die Haut aufgetragenen Wirkstoffmenge begründen, da das Wirkstoffreservoir zu diesem Zeitpunkt bereits zu etwa 60% verbraucht war. Eine Konstanz des Wirkstoffflusses bis zu einem Zeitraum von 24 Stunden wurde bei diesem Versuch nicht
15 angestrebt, da Nitroglycerin als Wirkstoff der Toleranzentwicklung unterliegt und dadurch die Zubereitung im Laufe der Zeit an therapeutischer Wirkung verliert, so daß eine Dosisreduktion, beispielsweise in der Nacht, wünschenswert erscheint.

20

Eine weitere Steigerung des Wirkstoffflusses in der Anflutungsphase kann mit Sicherheit dadurch erreicht werden, daß die pharmazeutische Zubereitung direkt auf die Haut versprüht
25 wird.

25

In einem zweiten Resorptionsversuch an Probanden, wurden die pharmazeutischen Zubereitungen nach den Beispielen 1 bis 4 in oben beschriebener Weise versprüht und appliziert. Nach 6
30 Stunden wurde die erste Hälfte wiederum abgelöst und die resorbierte Wirkstoffmenge bestimmt. Aus dieser resorbierten Wirkstoffmenge läßt sich wiederum der Wirkstofffluß bestimmen. Hierbei wurde mit der Rezeptur nach Beispiel 1 ein Fluß von $11,83 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Std.}$ erreicht, mit der Rezeptur nach
35 Beispiel 2 ein Fluß von $15,07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Std.}$, mit der Rezeptur nach Beispiel 3 ein Fluß von $3,52 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Std.}$ und mit der Rezeptur nach Beispiel 4 ein Fluß von $7,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Std.}$ Da auch

- 16 -

bei diesen Versuchen nur ein Sprühstoß auf 5 cm² Fläche abgegeben wurde und in diesem Sprühstoß jeweils nur etwa 2 mg der Substanz enthalten waren, läßt sich wiederum durch Verdoppelung bis Vervierfachung der mit der Zubereitung besprühten Fläche eine Plasmakonzentration erreichen, die im therapeutisch wirksamen Bereich liegt. Dies gilt insbesondere für die Rezepturen nach Beispiel 1 und 2, wohingegen die Rezepturen nach Beispiel 3 und 4 auch bei Vervierfachung der mit der Zubereitung besprühten Fläche und damit durch Vervierfachung der Wirkstoffmenge kein im therapeutisch wirksamen Bereich liegender Plasmaspiegel erreicht werden kann.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich ersehen, daß mit den unterschiedlichen Lösungsmitteln eine gezielte Steuerung des Wirkstoffflusses erreicht werden kann. Als besonders geeignete, die Freigabe des Wirkstoffes steuernde Lösungsmittel haben sich Sorbitanmacrogollaurat und die mittelkettigen Fettsäuredi- und/oder -triglyceride, die in den Rezepturen nach Beispiel 1 und 2, enthalten sind, erwiesen. Mit dem in Beispiel 4 angegebenen Paraffin kann nur ein etwa halb so großer Wirkstofffluß erreicht werden, und die Werte, die in Abwesenheit von derartigen, die Freigabe des Wirkstoffes steuernden Lösungsmitteln erreicht werden können, liegen nur im Bereich von 3,5 µg/cm²/Std. und damit weit unter einem therapeutisch anwendbaren Fluß.

Die Vorrichtung zum Aufbringen der transdermal therapeutisch wirkenden Zubereitung wird nachfolgend an Hand eines in der Figur gezeigten Beispiels näher erläutert.

Die das Sprühventil 1 aufweisende Sprühdose 2 wird an einem Abstandhalter 3 festgelegt oder dieser Abstandhalter 3 ist direkt an dem die Austrittsdüse 1 tragenden Sprühkopf 4 festgelegt. Der Abstandhalter 3 hat in seinem Inneren eine Durchtrittsöffnung 5 für den Sprühstrahl. Zusätzlich zu dieser Durchtrittsöffnung 5 für den Sprühstrahl ist eine

- 17 -

Druckausgleichsöffnung 6 vorgesehen. Der insbesondere eine kegelstumpfförmige Form 7 aufweisende Abstandhalter 3 ist entweder aus einem geschlossenen Mantel oder jeder anderen stabilen, den Abstand x genau definierenden Einheit gebaut.

5 Der Abstandhalter 3 weist an seinem unteren Ende 8 eine kreisförmige Öffnung auf, die einen genau definierten Durchmesser y besitzt, um das Aufbringen einer genau definierten Wirkstoffmenge auf die Haut zu gewährleisten.

10

15

20

25

30

35

- 18 -

Patentansprüche:

1. Transdermal therapeutisch wirkende pharmazeutische Zubereitung mit einem den Wirkstoff enthaltenden filmbildenden Polymer, dadurch gekennzeichnet, daß die transdermal therapeutisch wirkende Zubereitung
 - a) eine polymere flüssige zu einem flexiblen Film aushärtende Matrix
 - b) den Wirkstoff
 - 10 c) ein die Freigabe des Wirkstoffes steuerndes Lösungsmittel, in welchem der Wirkstoff zumindest teilweise löslich ist und
 - d) ein auf der Haut verdampfendes Lösungsmittel für die Matrix
- 15 enthält und gemeinsam mit einem Treibmittel in einer Vorrichtung zum dosierten Versprühen auf eine vorgegebene Fläche der Zusammensetzung vorliegt.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die polymere flüssige Matrix aus einem Vinylpyrrolidon-Vinylacetat Copolymeren und Polymethacrylsäurebutylester besteht.
- 20 3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Vinylpyrrolidon-Vinylacetat Copolymer und Polymethacrylsäurebutylester in einem Mischungsverhältnis von 3:1 bis 1:3, insbesondere in einem Mischungsverhältnis von 1,3:1,1 bis 1:1,3 vorliegen.
- 25 4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ein gefäßerweiterndes Mittel und insbesondere Nitroglycerin ist.
- 30 5. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Nitroglycerin als 10%ige, insbesondere
- 35

- 19 -

alkoholische Lösung oder in Fettsäuredi- und/oder -triglyceriden gelöst in der Zusammensetzung vorliegt.

6. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als die Freigabe des Wirkstoffes steuerndes Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch in welchem der Wirkstoff teilweise löslich ist, Sorbitanmacrogollaurat und/oder Paraffin und/oder mittelkettige Fettsäuredi- und/oder -triglyceride und/oder Propylencarbonat enthalten ist.

7. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff und das die Freigabe des Wirkstoffes steuerndes Lösungsmittel im Verhältnis von 2:1 bis 1:2 und insbesondere im Verhältnis von 1:1 bis 1:1,5 vorliegen.

8. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das (die) auf der Haut verdampfende(n) Lösungsmittel für die Matrix aus der Gruppe Dichlormethan und/oder Ethanol und/oder Ethylacetat und/oder Isopropanol ausgewählt ist (sind).

9. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von polymerer Matrix zu Lösungs- und Treibmittel im Bereich von 1:10 bis 1:15 und insbesondere im Bereich von 1:11 bis 1:13 liegt.

10. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß in der pharmazeutischen Zubereitung maximal 35% des die Freigabe des Wirkstoffes steuernden Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches in bezug auf die polymere flüssige zu einem flexiblen Film aushärtende Matrix enthält.

- 20 -

11. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß in der Zubereitung 2 bis 10% der zu einem flexiblen Film aushärtenden polymeren Bestandteile, 15 bis 50% der Lösungsmittel mit niedrigem Siedepunkt, 0,5 bis 5% des die Freigabe des Wirkstoffes steuernden Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches und 50 bis 80% des Treibmittels sowie der Wirkstoff enthalten sind.

12. Vorrichtung zum Aufbringen der transdermal therapeutisch wirkenden Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 auf eine vorgegebene Fläche mit einer Sprühdose (2), dadurch gekennzeichnet, daß die Sprühdose (2) ein Dosierventil (1) aufweist, und daß an der Sprühdose (2) oder an dem die Austrittsdüse (1) tragenden Sprühkopf (4) ein Abstandhalter (3) festgelegt ist, dessen Innenkontur außerhalb des Sprühkegels angeordnet ist und zusätzlich zu der Durchtrittsfläche (8) für den Sprühstrahl wenigstens eine Druckausgleichsöffnung (6) aufweist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstandhalter (3) von einem kegelstumpfförmigen Bauteil gebildet ist, dessen Mantel die Druckausgleichsöffnungen aufweist.

14. Vorrichtung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstandhalter (3) aus einem die Sprühfläche umgreifenden Ring, sowie drei oder mehr den Sprühabstand definierenden Stäben, die sowohl an der Sprühdose bzw. dem Sprühkopf (4) als auch an dem Ring befestigt sind, besteht.

15. Vorrichtung nach Anspruch 12, 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Abstandhalter (3) in Achsrichtung des Sprühstrahles teleskopisch ineinanderschiebbar Abschnitte aufweist.

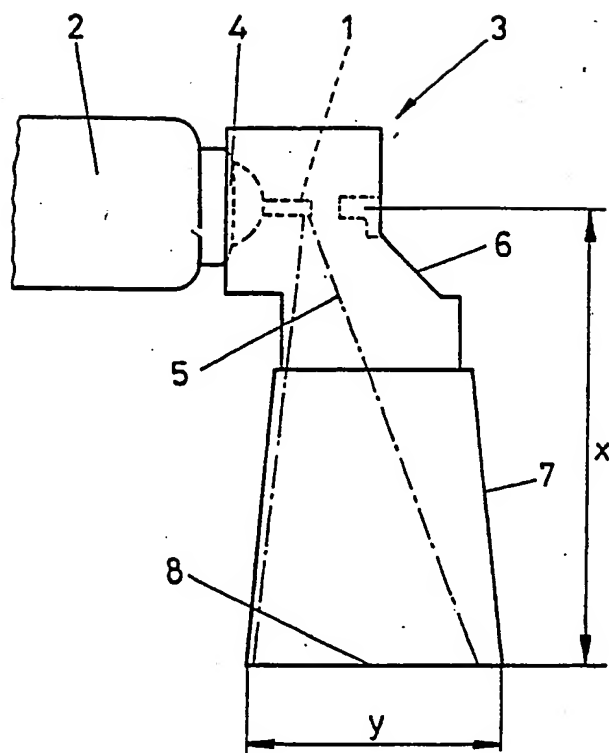
- 21 -

16. Trägermatrix für eine transdermal therapeutische Zubereitung für die Applikation als Spray, dadurch gekennzeichnet, daß sie polymere, zu einem flexiblen Film aushärtende Bestandteile wie Vinylpyrrolidon/Vinylacetat Copolymere und 5 Polymethacrylsäurebutylester, ein die Freigabe des in der Zubereitung enthaltenen Wirkstoffes steuerndes Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe Sorbitanmacrogollaurat und/oder Paraffin und/oder mittelkettige Fettsäuredi- und/oder -triglyceride und/oder 10 Propylencarbonat, und auf der Haut schnell verdampfende die Filmbildung fördernde Lösungsmittel, insbesondere ausgewählt aus der Gruppe Ethanol und/oder Dichlormethan und/oder Ethylacetat und/oder Isopropanol, enthält.
- 15 17. Trägermatrix für eine transdermal therapeutische Zubereitung für die Applikation als Spray nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß in der Trägermatrix 2 bis 10% der zu einem flexiblen Film aushärtenden polymeren Bestandteile, 15 bis 50% der Lösungsmittel mit niedrigem Siedepunkt, 0,5 20 bis 5% des die Freigabe des Wirkstoffes steuernden Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches und 50 bis 80% des Treibmittels enthalten sind.
18. Verwendung einer Trägermatrix nach Anspruch 16 oder 17, 25 für die Herstellung eines transdermal therapeutischen Pharmazeutikums.

30

35

1/1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/AT88/00038

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl ⁴ : A 61 L 25/00; A 61 L 15/03																				
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Classification System</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl⁴</td> <td style="padding: 5px;">A 61 L 15/03; A 61 L 25/00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl ⁴	A 61 L 15/03; A 61 L 25/00														
Classification System	Classification Symbols																			
Int.Cl ⁴	A 61 L 15/03; A 61 L 25/00																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Category ⁹</th> <th style="width: 70%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0054279 (FOREST LAB) 23 June 1982, see page 6, lines 1-5; page 8, lines 4-9, example 1 --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1, 4-6, 8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 1587321 (L. NOUVEL) 20 March 1970, see pages 1, 2 --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1, 4-6, 8</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">DE, A, 2214306 (DYNAMIT NOBEL) 27 September 1973, see page 2, lines 1, 2; example 1; claim 1 --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">2</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">Chemical Abstracts, Vol. 102, No. 26, 01 July 1985 (Columbus, Ohio, US) see page 347, abstract 226041a, & JP, A, 6016922 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO. LTD) 28 January 1985 --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">DD, A, 217989 (E. M. ARNDT- UNIVERSITAT GREIFSWALD) 30 January 1985 see page 3; example 2 -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> </table>			Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	Y	EP, A, 0054279 (FOREST LAB) 23 June 1982, see page 6, lines 1-5; page 8, lines 4-9, example 1 --	1, 4-6, 8	Y	FR, A, 1587321 (L. NOUVEL) 20 March 1970, see pages 1, 2 --	1, 4-6, 8	A	DE, A, 2214306 (DYNAMIT NOBEL) 27 September 1973, see page 2, lines 1, 2; example 1; claim 1 --	2	A	Chemical Abstracts, Vol. 102, No. 26, 01 July 1985 (Columbus, Ohio, US) see page 347, abstract 226041a, & JP, A, 6016922 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO. LTD) 28 January 1985 --	1	A	DD, A, 217989 (E. M. ARNDT- UNIVERSITAT GREIFSWALD) 30 January 1985 see page 3; example 2 -----	1
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³																		
Y	EP, A, 0054279 (FOREST LAB) 23 June 1982, see page 6, lines 1-5; page 8, lines 4-9, example 1 --	1, 4-6, 8																		
Y	FR, A, 1587321 (L. NOUVEL) 20 March 1970, see pages 1, 2 --	1, 4-6, 8																		
A	DE, A, 2214306 (DYNAMIT NOBEL) 27 September 1973, see page 2, lines 1, 2; example 1; claim 1 --	2																		
A	Chemical Abstracts, Vol. 102, No. 26, 01 July 1985 (Columbus, Ohio, US) see page 347, abstract 226041a, & JP, A, 6016922 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO. LTD) 28 January 1985 --	1																		
A	DD, A, 217989 (E. M. ARNDT- UNIVERSITAT GREIFSWALD) 30 January 1985 see page 3; example 2 -----	1																		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>																				
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search 25 August 1988 (25.08.88)</td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report 15 September 1988 (15.09.88)</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority European Patent Office</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer</td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search 25 August 1988 (25.08.88)	Date of Mailing of this International Search Report 15 September 1988 (15.09.88)	International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer														
Date of the Actual Completion of the International Search 25 August 1988 (25.08.88)	Date of Mailing of this International Search Report 15 September 1988 (15.09.88)																			
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer																			

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

AT 8800038
SA 22409

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 07/09/88
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0054279	23-06-82	JP-A- 57128622	10-08-82
		US-A- 4482534	13-11-84
		US-A- 4533540	06-08-85
FR-A- 1587321	20-03-70	LU-A- 58892	14-01-70
DE-A- 2214306	27-09-73	Keine	
DD-A- 217989		Keine	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen **PCT/AT 88/00038**

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶ Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int. Cl. 4. A 61 L 25/00; A 61 L 15/03		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int. Cl. 4	A 61 L 15/03; A 61 L 25/00	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
Y	EP, A, 0054279 (FOREST LAB.) 23. Juni 1982 siehe Seite 6, Zeilen 1-5; Seite 8, Zeilen 4-9, Beispiel 1 --	1, 4-6, 8
Y	FR, A, 1587321 (L. NOUVEL) 20. März 1970 siehe Seiten 1, 2 --	1, 4-6, 8
A	DE, A, 2214306 (DYNAMIT NOBEL) 27. September 1973 siehe Seite 2, Zeilen 1, 2; Beispiel 1; Anspruch 1 --	2
A	Chemical Abstracts, Band 102, Nr. 26, 1. Juli 1985, (Columbus, Ohio, US), siehe Seite 347, Zusammenfassung 226041a, & JP, A, 6016922 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD) 28. Januar 1985 --	1
A	DD, A, 217989 (E.M. ARNDT-UNIVERSITÄT GREIFSWALD) 30. Januar 1985 ./.	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 25. August 1988		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 15 SEP 1988
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten P.C.G. VAN DER PUTTEN

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
	siehe Seite 3; Beispiel 2 -----	

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

AT 8800038
 SA 22409

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 07/09/88
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0054279	23-06-82	JP-A- 57128622 US-A- 4482534 US-A- 4533540	10-08-82 13-11-84 06-08-85
FR-A- 1587321	20-03-70	LU-A- 58892	14-01-70
DE-A- 2214306	27-09-73	Keine	
DD-A- 217989		Keine	

EPO FORM 10/73

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.